

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82105418.6

(51) Int. Cl.³: **A 01 N 25/02**

(22) Anmeldetag: 21.06.82

(30) Priorität: 01.07.81 DE 3125897

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.01.83 Patentblatt 83/2

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BAYER AG**
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: **Stendel, Wilhelm, Dr.**
In den Birken 55
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: **Voege, Herbert, Dr.**
Martin-Buber-Strasse 41
D-5090 Leverkusen 3(DE)

(54) **Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen.**

(57) Die Erfindung betrifft ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen, die gekennzeichnet sind durch einen Gehalt an 0,0001 bis 20 Gewichtsteilen des Wirkstoffes, 10 bis 80 Gewichtsteilen eines oder mehrerer spreitender Öle, 20 bis 95 Gewichtsteilen eines oder mehrerer hautverträglicher Lösungsmittel und 0 bis 20 Gewichtsteilen weiterer Hilfstoffe sowie durch eine Versprühbarkeit in Tropfengrößen kleiner 50 µ, vorzugsweise kleiner 5 µ.

- 1 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk
Ad/Fr

Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen

Die Erfindung betrifft neuartige ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen von Wirkstoffen, die insbesondere gegen Zecken wirksam sind.

- Es sind bereits Sprühbehandlungen von Tieren bekannt,
5 die mit relativ großen Flüssigkeitsmengen, z.B. bei Tieren angewendet mit etwa 10 Liter/Tier, arbeiten und bei denen der Wirkstoff in Form von wässrigen Emulsionen oder Suspensionen mit Hilfe eines Sprühgerätes unter hohem Druck auf das Tier gebracht wird.
- 10 Diese Sprühbehandlungen erfordern somit einen hohen Aufwand an Wasser, Wirkstoff und Energien.

Es wurden nun Formulierungen entwickelt, die eine praktisch 100%ige Wirkung auf Ektoparasiten, insbesondere auf alle parasitierenden Zeckenstadien zeigen.

Le A 19 314-Ausland

Die Erfindung betrifft demgemäß ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen, die gekennzeichnet sind durch einen Gehalt an 0,0001 bis 20 Gewichtsteilen des Wirkstoffes, 10 bis 80 Gewichtsteilen eines oder mehrerer spreitender Öle, 20 bis 95 Gewichtsteilen eines oder mehrerer hautverträglicher Lösungsmittel und 0 bis 20 Gewichtsteilen weiterer Hilfsstoffe sowie durch eine Versprühbarkeit in Tropfen-
5 größen kleiner 50 μ , vorzugsweise kleiner 5 μ .
Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Sprüh-Formulierungen in Volumina von 5 bis 300 ml, insbesondere 10
10 bis 70 ml pro Tier eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen zeichnen sich dadurch aus, daß der Wirkstoff in einem geeigneten hautverträglichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch gegebenenfalls unter Zugabe weiterer Hilfsstoffe gelöst,
15 emulgiert bzw. suspendiert wird und mit Hilfe einer geeigneten Vorrichtung (Sprühbogen, Sprühflasche, Sprühdose) auf die Haut des zu behandelnden Tieres gebracht wird.

Le A 19 314

Eine Zeckenbekämpfung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit den neuartigen Formulierungen hat gegenüber den herkömmlichen Methoden folgende Vorteile :

1. teures Installieren einer Tauch- oder Spryanlage
5 entfällt
2. es bestehen keine Probleme mit der Wasserversorgung der Dips und Sprays und der Energieversorgung der Spryanlagen
3. der Bedarf an Wirkstoff ist wesentlich geringer
- 10 4. das Herantreiben der Tiere über große Entfernungen entfällt; dadurch wird der Gewichtsverlust bei diesen Tieren vermieden
5. keine Schwierigkeiten mit dem Einhalten der optimalen Wirkstoffkonzentration in den Bädern (beim Baden der
15 Tiere entziehen diese der Bade Flüssigkeit überproportional Wirkstoff = Stripping); dadurch muß in bestimmten Abständen zusätzlich Wirkstoffkonzentrat dem Bad zugefügt werden, damit der Wirkstoffgehalt im Bad nicht unter die noch wirksame Dosis sinkt.
- 20 Je nach Spezies und Entwicklungsstadium bevorzugen Ektoparasiten, insbesondere Zecken, unterschiedliche Körperteile bei den Wirtstieren, wobei meist haararme Körperteile (Ohr, Dammgegend, Euterspiegel, Schwanzwurzel, Unterbauchpartie) bevorzugt werden. Um die
25 erfindungsgemäßen Formulierungen aber auf dem Tier völlig zu verteilen, genügt es daher nicht, nur den Wirkstoff in irgendeiner Lösung auf das Tier zu bringen. Sofern man die aufzutragende Wirkstoffmenge in akzeptabler Volumenlösung verabreicht, ist der Zusatz spezifischer
30 Substanzen nötig. Ein möglichst kleines Volumen ist aus den angeführten Gründen hier optimal.

Überraschenderweise bewirkt das Sprühen extrem kleiner Volumina der erfindungsgemäßen Formulierungen eine so gute Verteilung des wirksamen Stoffes auf der Tierhaut, daß gegenüber der herkömmlichen Sprüh-Applikation bei Anwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen nur noch ca. 1/20 des bisherigen Volumens und ca. 1/20 der bisherigen Wirkstoffmenge zum Bekämpfungserfolg genügt.

Unter spreitenden Ölen werden solche öligen Flüssigkeiten verstanden, die sich auf der Haut besonders gut verteilen. Sie sind als solche in der Kosmetik bekannt. Nach einem Vorschlag von R. Keymer, Pharm. Ind. 32, 577 (1970) können sie z.B. durch ihre Oberflächenspannung gegen Luft charakterisiert werden, die danach weniger als 30 dyn/cm betragen sollte. Diese Spreitung kann auch nach dem sogenannten Abklatschtest auf der menschlichen Haut experimentell bestimmt werden (z.B. bei R. Keymer, Pharm. Ind. 32, 577 (1970), oder F. Neuwald, K.E. Fetting und A. Szakall, Fette-Seifen-Anstrichmittel 64, 465 (1962).

Es ist überraschend und bisher nicht bekannt, daß solche geringe Volumina einer solchen Formulierung sich über eine so große Oberfläche verteilen können, wie sie etwa ein Rind besitzt. Dies wird aus den unten aufgeführten Beispielen ersichtlich.

Als für die Herstellung der erfindungsgemäßen Sprüh-Formulierungen einsetzbare Wirkstoffe kommen vor allem in Betracht:

Synthetische Pyrethroide, organische Phosphorverbindungen, Carbamate, Amidine oder Thioharnstoffe, insbesondere jedoch

Flumethrin (= 3'-Phenoxy-4'-fluor- -cyanbenzyl-2,2-dimethyl-3-(2"-p-chlorphenyl-2"-chlorvinyl)-cyclopropan-carboxylat)

O-Äthyl-O-(8-chinolyl)-phenyl-thiophosphat

Coumafos (= O,O-Diaethyl-O-(3-chlor-4-methyl-7-cumarinyl)-thiophosphat)

Propoxur (= 2-Isopropoxyphenyl-N-Methylcarbamat).

Als spreitende Öle kommen in Betracht:

Silikonöle verschiedener Viskosität:

- 5 Fettsäureester wie Aethylstearat, Di-n-butyl-adipat, Laurinsäure-hexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten C₁₆-C₁₈-Fettalkoholen, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈.
- 10 Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Aethyloleat, Milchsäureaethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem
- 15 verwandte Estergemische u.a.

Triglyceride wie Capryl/Caprinsäuretriglycerid, Triglyceridgemische mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8-C_{12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter evtl. auch hydroxylgruppenhaltige Fettsäuren und Monodiglyceride der C_8-C_{10} -Fettsäuren.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure.

- 10 Besonders gut geeignete spreitende Öle sind die folgenden:
Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäure-
ester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge
 $C_{12}-C_{18}$, wachsartige Fettsäureester wie künstliches
Entenbürzeldrüsenfett und Silikonöle.
- 15 Als für die Herstellung der erfindungsgemäßen Sprüh-
Formulierungen geeignete Lösungsmittel kommen im Prinzip
alle organischen und anorganischen Lösungsmittel in
Frage, die den beispielsweise zeckenwirksamen Stoff in
ausreichender Konzentration aufnehmen und das Gewebe
20 nicht schädigen.

Als gut geeignete Lösungsmittel kommen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Sprüh-Formulierungen in Betracht:

Alkanole wie Äthylalkohol, Isopropylalkohole, n-Butyl-
25 alkohol, Amylalkohol, Octanol.

Glykole wie Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Äthylglykol, Dipropylenglykolmonomethyläther.

Aromatische Alkohole wie Benzylalkohol.

- 5 Carbonsäureester wie z.B. Äthylacetat, Benzylbenzoat, Butylacetat, Propylencarbonat, Milchsäureaethylester.

Aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe.

Öle, die nicht unter die Definition der spreitenden Öle fallen wie z.B. Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskernöl, Olivenöl, Ricinusöl, Sesamöl.

- 10 Wasser.

Ketone wie z.B. Aceton und Methyläthylketon.

- Weiterhin sind u.a. Verbindungen wie Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, 2-Dimethyl-4-oxymethyl-1,3-dioxalan gut als
15 Lösungsmittel geeignet.

Besonders geeignet sind niedrigere Alkohole mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Molekül, sowie niedrigere Ketone wie Methyläthylketon und Äther des Äthylenglykols.

- Es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen
20 Sprüh-Formulierungen ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

Als weitere Hilfsstoffe sind geeignet:

- a) Haftvermittler, z.B. Carboxymethylcellulose, Methyl-
cellulose und andere Cellulose- und Stärkederivate,
25 Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus

Methylvinyläther und Maleinsäureanhydrid, Polyäthylenglykole, Paraffine, Öle, Wachse, hydriertes Ricinusöl.

5 Kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe. Lösungen und Emulsionen können neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe enthalten, wie

- b) Tenside (beinhaltet Emulgatoren und Netzmittel), z.B.
1. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholäthersulfate, Mono/Dialkylpolyglykolätherorthophosphorsäureester-Monoäthanolaminsalz,
 - 10 2. kationaktive, wie Cetyltrimethylammoniumchlorid,
 3. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl-ß-iminodipropionat oder Lecithin,
 4. nicht ionogene, z.B. polyoxäthyliertes Ricinusöl, polyoxäthylierte Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-
 - 15 Monostearat, Äthylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxäthylenstearat, Alkylphenolpolyglykoläther.
- c) Stabilisatoren zur Verhinderung des bei einigen Wirkstoffen eintretenden chemischen Abbaus, wie z.B. Antioxydantien, beispielsweise Tocopherole,
- 20 Butylhydroxyanisol.

Die erfindungsgemäßen Sprüh-Formulierungen besitzen folgende Zusammensetzung:

- a) Wirkstoff: 0,0001 bis 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gewichtsprozent;
- 25 b) Speitendes Öl: 10 bis 80 Gewichtsprozent, vorzugsweise 20 bis 70 Gewichtsprozent;

Le A 19 314

- c) Lösungsmittel: 20 bis 95 Gewichtsprozent, vorzugsweise 60 bis 90 Gewichtsprozent;
- d) Weitere Hilfsstoffe: 0 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0 bis 10 Gewichtsprozent.

5 Bevorzugte spreitende Öle sind:

Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäuretriglycerid, gesättigte Triglyceride natürlicher Fettsäuren, Fettsäureester, die künstlichem Entenbürzeldrüsenfett entsprechen oder Silikonöle: 10 bis 80 Gewichtsprozent, vorzugsweise 20 bis 70 Gewichtsprozent.

Bevorzugte Lösungsmittel sind:

Isopropanol, Amylalkohol, Methyläthylketon, Glykoläther, Butylacetat, Milchsäureaethylester: 20 bis 95 Gewichtsprozent, vorzugsweise 60 bis 90 Gewichtsprozent.

- 15 Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden hergestellt, indem man den ektoparasitizid, insbesondere zeckenwirksamen Stoff in einem geeigneten hautverträglichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch löst, emulgiert bzw. suspendiert, spreitende Öle hinzufügt und gegebenenfalls die weiteren Hilfsstoffe zusetzt.

- Die obige Reihenfolge der Verfahrensschritte ist nicht kritisch, sie kann geändert oder die Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierungen können auch gegebenenfalls gleichzeitig unter ständigem Rühren zusammengegeben werden. Bei der Herstellung werden die einzelnen Bestandteile in den vorne angegebenen Mengenverhältnissen zugesetzt.

Die im folgenden aufgeführten erfindungsgemäßen Formulierungen wurden wie oben angegeben hergestellt und vergleichend mit Formulierungen, welche keine spreitenden Öle enthielten, im Hinblick auf die Wirksamkeit getestet.

- 5 Die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Formulierungen geht aus folgendem Beispiel hervor:

Beispiel 1:In-vivo-Zeckentest an *Boophilus microplus*Zusammensetzung

	Flumethrin 100%ig	5,0
5	Isopropylmyristat	30,0
	2-Octyldodecanol	20,0
	Isopropanol	28,75
		<hr/>
		83,75 g = 100 ml

- 5 Teile Flumethrin werden in 95 Teilen eines Gemisches
10 aus Lösungsmitteln und Spreitmittel gelöst und mit
Isopropanol auf die gewünschte Anwendungskonzentration
verdünnt. Mit je 50 ml der so erhaltenen Wirkstoffzube-
ereitung werden Rinder besprüht, die mit resistenten
Zeckenlarven der Art *Boophilus microplus*, Biarra-Stamm
15 (mehrfache Infektion, 12 x im Abstand von 2 Tagen)
infiziert sind.

- Die Wirkung der Wirkstoffzubereitung wird bestimmt durch
Ermittlung der Zahl der auf den behandelten Rindern zur
Entwicklung kommenden adulten weiblichen Zecken. Diese
20 Zahl wird verglichen mit der Zahl von adulten weiblichen
Zecken, die auf unbehandelten Rindern zur Entwicklung
kommen. Eine Verbindung ist umso wirksamer, je weniger
weibliche Zecken nach der Behandlung zur Entwicklung
kommen. Als Maß der Stärke des Befalls vor der Behandlung
25 wird die Zahl der adulten Weibchen benutzt, die bei
behandelten und unbehandelten Tieren in den letzten 3
Tagen vor dem Behandlungszeitpunkt zur Entwicklung
kommen.

Tabelle

Doophillus microplus (res. Biarra-Stamm) / Alle Entwicklungsstadien
Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen

Appl.- Art	Appl.- Volumen Liter	Wirkst.- Konz. in % a.i.	entspr. Wirkst.- menge in mg/ Tier	Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen								
				Tage v. Behand- lung	Tage nach Behandlung							
					+1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	+1-21 Σ
her- kömm- lich Hand- spray	10	0,001	100	1681	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0,0003	30	1822	0	0	1	3	1	0	3	8
	10	0,0001	10	1860	2	25	75	10	2	0	0	110
	10	0,00003	3	2433	19	593	325	113	82	26	68	1326
er- fin- dungs- gemäß nach Beisp. 1	0,05	0,01	5	1095	0	0	0	0	0	0	0	0
	unbehandelte Kontrolle			1994	642	1354	1848	585	669	542	398	6088

Zeitpunkt der Behandlung

Patentansprüche

- 1) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 0,0001 bis 90 Gewichtsteilen des Wirkstoffes, 10 bis 80 Gewichtsteilen eines oder mehrerer spreitender Öle, 20 bis 95 Gewichtsteilen eines oder mehrerer hautverträglicher Lösungsmittel und 0 bis 20 Gewichtsteilen weiterer Hilfsstoffe sowie durch eine Versprühbarkeit in Tropfengrößen kleiner 50 μ .
- 2) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen nach Anspruch 1 in Form von Bruchteilen oder Vielfachen einer Einzeldosis mit der Maßgabe, daß die Volumina der Einzeldosis 5 bis 300 ml pro Tier betragen.
- 3) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Volumina der Einzeldosis 10 bis 70 ml pro Tier betragen.
- 4) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierungen nach den Ansprüchen 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheiten 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten.

- 5) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine gegen Zecken wirksame Verbindung enthält.
- 5 6) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3'-Phenoxy-4'-fluor-
-cyanbenzyl-2,2-dimethyl-3-(2"-p-chlorphenyl-2"-chlorvinyl)-cyclopropan-carboxylat) enthält.
- 10 7) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie O-Äthyl-O-(8-chino-
lyl)-phenyl-thiophosphat enthält.
- 8) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie O,O-Diethyl-O-(3-chlor-4-methyl-7-cumarinyl)-thiophosphat enthält.
- 15 9) Ektoparasitizide Sprüh-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2-Isopropoxyphenyl-N-Methylcarbammat enthält.
- 20 10) Verwendung von ektoparasitiziden Sprüh-Formulierungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 0,0001 bis 20 Gewichtsteilen des Wirkstoffes, 10 bis 80 Gewichtsteilen eines oder mehrerer spreitender Öle, 20 bis 90 Gewichtsteilen eines oder mehrerer hautverträglicher Lösungsmittel und 0 bis 20 Gewichtsteilen weiterer Hilfsstoffe zur Bekämpfung von Ektoparasiten.

Le A 19 314

THIS PAGE BLANK (USPTO)